

**ZUR HIPPURSÄUREAUSSCHIEDUNG
IM MENSCHLICHEN URIN NACH EINNAHME
VON LUMINAL**

von

Rainer Siegmar Waurig

aus

Bautzen/Sachsen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548410_0077

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**ZUR HIPPURSÄUREAUSSCHIEDUNG
IM MENSCHLICHEN URIN NACH EINNAHME
VON LUMINAL**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Rainer Siegmар Waurig

aus

Bautzen/Sachsen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

ZUR HISTORISCHEN AUSBILDUNG
IM MEDIZINISCHEN STUDIUM NACH ERWANNUNG
VON LUTHER



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1973

Disposition

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	6
2. <u>Problemstellung</u>	7
3. <u>Hauptteil</u>	8
3.1. <u>Erster Teil</u>	8
Theoretische Vorbemerkungen über die Hippur- säure	
3.1.1. <u>Komponenten</u>	8
3.1.1.1. <u>Glykokoll</u>	8
3.1.1.2. <u>Benzoesäure</u>	9
3.1.2. <u>Kopplung von Glykokoll und Benzoe- säure</u>	11
3.1.3. <u>Syntheseort</u>	12
3.1.4. <u>Chemische und physikalische Eigen- schaften der Hippursäure</u>	13
3.1.5. <u>Hippursäure und Benzoylglucuronid</u>	15
3.1.6. <u>Quantitative Hippursäureausschei- dung beim Menschen</u>	18
3.1.7. <u>Tag-Nacht-Rhythmus</u>	19
3.1.8. <u>Faktoren, welche die Hippursäure- ausscheidung beeinflussen</u>	20
3.1.8.1. <u>Exogene Faktoren</u>	20

	Seite
3.1.8.2. <u>Endogene Faktoren</u>	24
3.1.8.3. <u>Psychische Faktoren</u>	26
3.2. <u>Zweiter Teil</u>	27
Eigene Untersuchungen	
3.2.1. <u>Vorbereitungen der Versuche</u>	27
3.2.1.1. <u>Auswahl der Versuchsperson</u>	27
3.2.1.2. <u>Versuchstechnik</u>	27
3.2.1.3. <u>Wiederfindungsversuche</u>	31
3.2.1.3.1. Mit Benzoesäure	31
3.2.1.3.2. Mit Hippursäure	34
3.2.1.4. <u>Wahl des Pharmakons</u>	36
3.2.2. <u>Durchführung der Versuche</u>	38
3.2.2.1. <u>Leerversuch</u>	38
3.2.2.2. <u>Leerversuch unter Diätbedingungen</u> <u>ohne Einnahme eines Pharmakons</u>	41
3.2.2.3. <u>Phenobarbital-Versuch</u>	43
3.2.2.4. <u>Übergang zu Normalkost</u>	45
3.3. <u>Dritter Teil</u>	46
Graphische Darstellung der Ergebnisse	
4. <u>Diskussion</u> =====	56

	Seite
4.1. <u>Leerversuch</u>	56
4.2. <u>Leerversuch unter Diätbedingungen ohne</u> <u>Einnahme eines Pharmakons</u>	58
4.3. <u>Phenobarbital-Versuch</u>	59
5. <u>Zusammenfassung</u> <u>=====</u>	60
6. <u>Literaturverzeichnis</u> <u>=====</u>	63

1. Einleitung =====

Vor über 140 Jahren - 1829 - gelang es VON LIEBIG zum ersten Male, Hippursäure aus Pferdeharn zu isolieren.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon zwölf Jahre nach ihrer Entdeckung: Ein Kopplungsprodukt, vom Körper synthetisiert aus Benzoesäure und Glycin, mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung wurden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß psychischer, endogener und exogener Faktoren, wie beispielsweise Pharmaka, auf die Hippursäureausscheidung, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen - selbst wenn man nur die Versuche am Menschen dahingehend berücksichtigt - eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäureausscheidung ein Bild, das noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen in drei voneinander unabhängigen Untersuchungsreihen, die aber in sich als Ganzes zu betrachten sind, Aussagen über Werte der Hippursäureausscheidung unter verschiedenen Bedingungen gemacht werden: Die erste Versuchsreihe bestimmt zunächst die Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei einer Versuchsperson über einen Zeitraum von elf Tagen.

In einer zweiten Untersuchung werden die Werte unter "Diätbedingungen" ohne Einnahme eines Pharmakons ermittelt, um dann in einer dritten Versuchsreihe den Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle das Antiepileptikum und Sedativum Phenobarbyl (Acidum phenyl-aethylbarbituricum)) auf die Ausscheidung der Hippursäure bei derselben Versuchsperson darzustellen.

Ferner soll in dieser Arbeit eine Antwort auf die Frage gefunden werden, ob ein "Wach-Schlaf-Rhythmus" bzw. "Tag-Nacht-Rhythmus" für die Hippursäureausscheidung besteht.

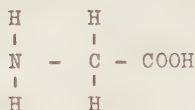
3. Hauptteil =====

3.1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

3.1.1. Die Komponenten

3.1.1.1. Glykokoll (Glycin)



Glycin

Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in den Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch Hydrolyse aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953, GARFINKEL und LAJTHA 1963, LOWE und WILLIAMS 1965, FLASCHEN-TRÄGER und LEHNARTZ 1967).

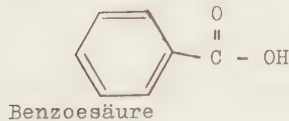
Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren angenommen: Glycin kann aus Serin durch

Deformylierung, aus Glyoxylsäure durch Transaminierung, aus Cholin durch Oxydation und Demethylierung entstehen.

Die ersten beiden Reaktionen sind reversibel. Bei der Deformylierung ist Tetrahydrofolsäure (FolH_4) Coenzym. Eine zweite Aminosäure, aus der Glycin entstehen kann, ist das Threonin und zwar vollzieht sich diese Reaktion unter Einwirkung der Threoninaldolase und liefert Essigsäure und Glycin als Endprodukte (WEBB und Mitarb. 1966, STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964/66, BUDECKE 1970). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann (im Mittel 2 mM/Std. und 100 g Körpergewicht), ist der Glycinvorrat und damit auch die Hippursäuresynthese beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960).

Die Glykokoll-Konzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

3.1.1.2. Benzoessäure



Für die Herkunft der Benzoesäure bestehen immer noch keine sicher bewiesenen Vorstellungen. Wahrscheinlich gelangt Benzoesäure teilweise über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus.

Zwei Annahmen über ihre Entstehung stehen stets im Vordergrund: Einmal die Voraussetzung, die pflanzliche Nahrung enthalte bereits Benzoesäure und andererseits die Vermutung, ringförmige Aminosäuren aus dem Eiweiß kämen als Muttersubstanzen in Betracht. Außerdem wird Benzoesäure mit Speisen aufgenommen, die mit Benzoesäure oder Parahydroxybenzoesäure konserviert sind (MØLLER 1961, DERACHE und GOURDON 1963, VAN SUMERE 1969).

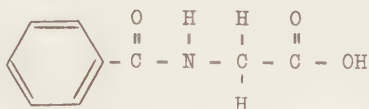
Benzoesäure stellt ein Stoffwechselendprodukt dar, das nicht mehr abgebaut werden kann. Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweiß-Stoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoesäure (BERNHARD und Mitarb. 1955, LANG 1960, VOLLGRAFF 1967). In größeren Dosen ist Benzoesäure toxisch, sie kann nicht gespeichert werden (LANG 1960), wird normalerweise rasch resorbiert (SCHANKER und Mitarb. 1958, VOGEL und Mitarb. 1966), durch Konjugation mit Glykoll eliminiert und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschied-

liche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoesäure.

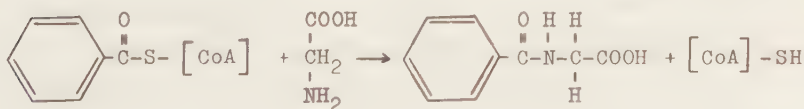
3.1.2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Durch die Kopplung von Glycin und Benzoesäure entsteht eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



Hippursäure

Dabei handelt es sich um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Untersuchungen ergaben, daß diese Synthese vom Coenzym A abhängig ist (CHANTRENNE 1951). Benzoyl-Coenzym A reagiert mit der Aminogruppe des Glykokolls unter Bildung von Hippursäure:



Benzoyl-CoA

Glykokoll

Hippursäure

Aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure wird die dafür notwendige Energie gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert und bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt. Auf diese Weise kann sie auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

3.1.3. Syntheseort

Hippursäure ist ein normaler Bestandteil des Harns von Menschen und vielen Tieren. Bei vorwiegend vegetabilischer Kost ist im Urin mehr Hippursäure vorhanden als bei animalischer Nahrung. Auch bei reiner Fleischnahrung fehlt die Hippursäure nie.

Bereits 1876 konnten VON BUNGE und SCHMIEDEBERG im Harn von Tieren Hippursäure nachweisen. Dabei eruierten sie, daß nach Zugabe von Benzoesäure und Glykokoll zur Durchströmungsflüssigkeit der Tiernieren sowohl im durchgeleiteten Blut als auch im Harn, der aus einem Ureter abfloß, Hippursäure zu finden ist. In Rattenversuchen wurde von COHEN und MCGILVER (1946) nachgewiesen, daß ausschließlich in Niere und Leber Glykokoll und p-Aminobenzoesäure in p-Aminohippursäure umgewandelt wird, wobei die Niere eine 2,5 bis 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies. Beim Menschen gilt es als gesichert, daß

Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPOULUS 1966).

Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstruktur angenommen (STRUWE 1953, LANG 1960, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, LA DOU und Mitarb. 1962, VOLLGRAFF 1967).

Für die Leber als Syntheseort spricht, daß hier auch der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure. Es steht fest, daß als einziges Organ die Leber Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

3.1.4. Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure ($C_6H_5 - CO - NH - CH_2 - COOH$) weist folgende Eigenschaften auf:

Chemische:	Molekulargewicht:	179,17
Physikalische:	Schmelzpunkt:	187,5° C
	Dichte:	1,371 bei 20° C, bezogen auf Wasser von 4° C
	Brechungsindex:	$n_D = 1,535$ D = gelbe Na-Linie
	Löslichkeit:	
	in heißem Wasser:	leicht löslich
	in heißem Alkohol:	löslich
	in kaltem Wasser:	wenig löslich
	in kaltem Alkohol:	wenig löslich
	in Benzol, Petrol- äther, Schwefel- kohlenstoff:	unlöslich
es lösen sich in:	100 ml Chloroform	0,11 g Hippursäure
	100 ml Äther	0,25 g Hippursäure
	100 ml Wasser (20° C)	0,35 g Hippursäure
	Salze:	
	Ag-, Cu-, Pb-Salze	in H ₂ O schwer lös- lich
	Fe(III)-Salz	unlöslich

(RAUEN 1956, RÖMPP 1966, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966,
HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE 1969, WEISS 1970).

3.1.5. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE 1953).

Verschiedene Autoren sprechen von 90 bis 95 % Hippursäure-entgifteter Benzoesäure (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarb. 1962).

1970 wiesen BRIDGES und Mitarb. durch Tracing mit C^{14} markierter Benzoesäure nach, daß pro 1 kg Körpergewicht 1 mg Benzoesäure in 12 Stunden zu 100 % in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche aber nur an zwei Testpersonen durchgeführt wurden, können sie nicht als allgemein gültig ausgelegt werden. Andererseits stellten BRIDGES und Mitarb. im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure (z.B. 50 mg/kg Körpergewicht bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80 % Hippursäure auch 20 % Benzoesäure-Glucuronid sowie freie Benzoesäure ausgeschieden wurden.

Hippursäure wird weder durch Trypsin (GULEWITSCH 1899) oder Pankreatin (FISCHER und BERGELL 1903) gespalten. Dagegen vermögen Bakterien (Staphylokokken) die Hippursäure im entleerten Harn zu spalten. Bei 48-stündigem Stehen des Harns ist etwa die Hälfte der Hippursäure gespalten. Im Harn gesunder Menschen findet man in der

Regel - selbst nach Verabfolgung beträchtlicher Benzoesäuremengen - keine ungepaarte Benzoesäure, wenn man sich durch Vorlage einer genügenden Menge Carbolsäure gegen die bakterielle Zersetzung im entleerten Harn schützt. Bact. coli, Typhus- und Paratyphusbazillen sowie bact. pyocyaneus waren nicht imstande, die Hippursäure zu zersetzen (SEO 1908).

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER (1957) - nach Natriumbenzoatgaben von 1 g bis 10 g per os -, daß die Benzoesäure- Glucuronid-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4 % auf 3,0 % zu verzeichnen hatte.

SCHMIDT hat 1956 unter Mitwirkung von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Dabei konnte SCHMIDT nach Adalinaufnahme im Harn deutlich vermehrt Benzoesäure feststellen. Seiner Angabe zufolge kommt freie Benzoesäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor. Ebenso soll nach erstmaliger Aufnahme von Barbituraten, verschiedenen Pyrazolonderivaten u.ä. ebenfalls vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden sein.

Bei diesen Untersuchungen hatte eine Versuchsperson an fünf aufeinanderfolgenden Tagen 6 g Adalin eingenommen. Der gesammelte Tagesharn wurde angesäuert (mit Salzsäure),

mittels Äther extrahiert und der Äther durch Warmluft verjagt. Die Rückstände wurden mit geglühtem Natriumsulfat vermennt und im Vakuum sublimiert. Dabei wurde eine Substanz isoliert, die nur in Harnextrakten nach Adalin-aufnahme gefunden wurde und die sich als α -Äthyl- α -Oxybuttersäure identifizieren ließ. Es stellte sich heraus, daß die gleichzeitig ausgeschiedene Benzoessäuremenge im Harn umso geringer war, je mehr von dieser Substanz gefunden wurde.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoessäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm angewandt:

UV - Spektroskopie

IR - Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde auf Woelm-F-Platten durchgeführt mit einem speziell dafür entwickelten Laufmittel bestehend aus:

80 ml Chloroform

20 ml Cyclohexan

10 ml Eisessig

Mit dieser Methode ist es - im Gegensatz zur Papierchromatographie - möglich, Hippursäure und Benzoessäure deutlich zu trennen aufgrund ihrer sehr verschiedenen Rf-Werte (Rf-Hippursäure 0,22; Rf-Benzoessäure 0,79; ZIENER 1972).

Lediglich im alten, nicht sofort angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoessäure nachweisen: Vermutlich ist sie das Produkt der Hippuricase - eines Enzyms -, welche Hippursäure in Benzoessäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

3.1.6. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Verschiedene Autoren geben Werte über die tägliche Hippursäureausscheidung an, die erheblich voneinander differieren:

<u>Tagesmittelwert</u>		
BÖMER und Mitarb. (1933)	0,1 - 1,0	g
LANG und LEHNARTZ (1953)	0,7	g
STEIN und Mitarb. (1954)	1,0 - 2,5	g
FLASCHENTRÄGER u. LEHNARTZ (1957)	0,7	g
VAN SUMERE und Mitarb. (1957)	0,392	g
<u>Durchschnitt</u>		
CAMIEN und Mitarb. (1959)	3,3	µM/ml
PAGNOTTO u.Mitarb. (1967)	0,8	g/l
IKEDA und OHTSUJI (1969)	männl.: 301	mg/ml
	weibl.: 398	mg/ml

Die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen sind dagegen ziemlich einheitlich:

Maximalausscheidung (physiol.) = 1 g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g pro Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

3.1.7. Tag- und Nachtrhythmus

Über einen "Wach-Schlaf-Rhythmus", der vielleicht in einer bestimmten Korrelation zur ausgeschiedenen Hippursäuremenge steht, liegen bisher nur sehr wenige Angaben vor.

Auch gibt es nur wenige Veröffentlichungen über ein alternierendes Detoxikationsvermögen von Leber und Niere im Sinne eines "Tag-Nacht-Rhythmus", was sich in unterschiedlichen Hippursäurewerten widerspiegeln könnte.

GEORGI beschrieb 1950 einen 24-stündigen Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23 Uhr und 3 Uhr die Hippursäureausscheidung erniedrigt war. Er stellte bei klinisch gesunden Menschen signifikante Unterschiede zwischen Tag- und Nachtwerten fest: Ein "Funktions-

rhythmus des Entgiftungsvermögens", dessen Auftreten bis heute noch nicht erklärt werden kann. Da diese Ergebnisse jedoch nur an relativ wenigen Probanden festgestellt wurden, können sie nicht als allgemeingültig betrachtet werden.

3.1.8. Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen können

3.1.8.1. Exogene Faktoren

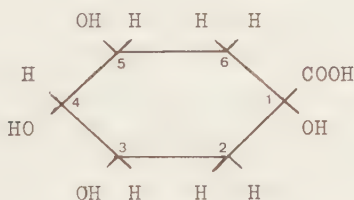
Bei den exogenen Faktoren sind an erster Stelle die Nahrungsmittel zu nennen, welche auf die Hippursäureausscheidung Einfluß haben.

Man unterteilt sie danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach differenzieren, ob sie beim Stoffwechselabbau Benzoesäure oder Glycin liefert.

Chinasäure (1.3.4.5.-Tetrahydroxy-cyclohexan-carbonsäure) ist eine in der Natur sehr weit verbreitete Pflanzensäure, die hauptsächlich in Kernfrüchten, Gemüse und Beeren, aber auch in den Kaffeebohnen und vielen Pflanzenblättern vorkommt.

Für eine Aromatisierung der Chinasäure im menschlichen Stoffwechsel konnten BEER, DICKENS und PEARSON (1951) den Beweis erbringen. Aus diesem Grund wird auch die Chinasäure als Hauptlieferant für die Hippursäure angesehen.

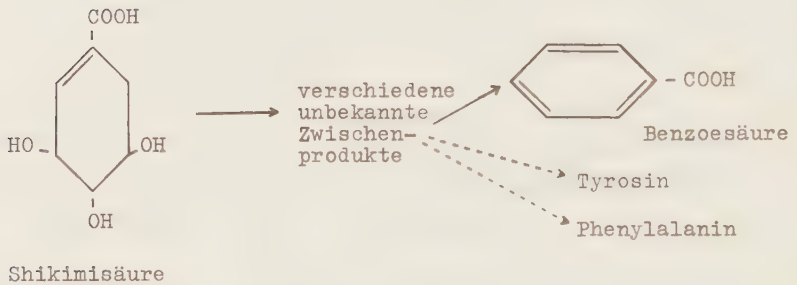
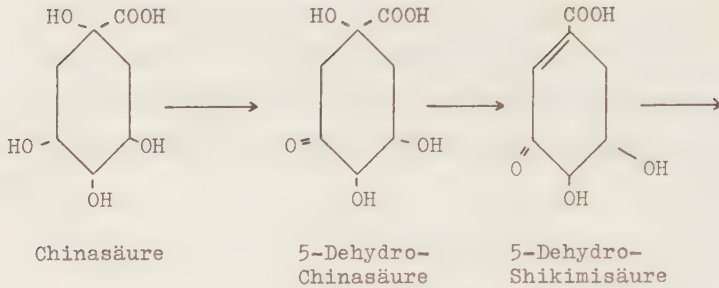
Summenformel: $C_6H_7(OH)_4COOH$



Chinasäure

Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird Chinasäure in Benzoesäure umgewandelt und nach erfolgter Koppelung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD, VUILLEUMIER, BRUBACHER 1955).

Für die Aromatisierung im menschlichen Organismus kommen Darmbakterien in Betracht (BODEL und Mitarb. 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarb. 1970), wobei folgender Reaktionsweg vermutet wird:



(WILLIAMS 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)

COTRAN und Mitarb. konnten 1960 anhand von Untersuchungen am Menschen nachweisen, daß nach Verabreichung von Neomycin in einer Dosis, die eine Vermehrung der Darmbakterienflora bei der Versuchsperson unmöglich machte, der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer absank, obwohl weiterhin Chinasäure gegeben wurde.

COTRAN zog daraus den Schluß, daß die Aromatisierung der Chinasäure durch den Ausfall der intestinalen Bakterien - aufgrund der Neomycingaben - unterblieb, was sich wiederum in einem Abfall des Hippursäurespiegels bemerkbar machte. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Autoren bestätigt werden (ASATOOR 1965, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Eine Steigerung der Hippursäuresynthese konnte ebenso bei einer eiweißreichen Ernährung festgestellt werden, besonders bei der Aufnahme von glycinreichen Proteinen wie Elastin und Gelatine (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956).

Neben den verschiedensten Nahrungsmitteln spielen auch chemische Stoffe eine Rolle, wobei ihnen im allgemeinen eine größere experimentelle als praktische Bedeutung zukommt. Ihr Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. -ausscheidung ist noch nicht vollständig geklärt. Ebenso bedarf es noch weiterer klärender Untersuchungen, inwieweit Pharmaka Stoffwechselvorgänge beeinflussen können.

LA DOU und Mitarb. (1962), JOHANNSEN und Mitarb. (1962), VOLLGRAFF (1967), u.a. fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Beginn der Untersuchung unbedingt ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall, da sie erhebliche Einflüsse von dieser Seite her vermuten, die sich

nicht nur auf die allgemein bekannte, die Hippursäureausscheidung fördernde Wirkung der Salicylsäurepräparate beschränken. Die Salicylursäure wird vom menschlichen Organismus teils unverändert, teils als Gentisinsäure und Glucuronid oder mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure ausgeschieden, wobei die Ausscheidung dieser Metaboliten im Urin mit steigender Dosierung zunimmt, bei einem Anstieg der Salicylatdosis aber eine relative Verminderung der Ausscheidung von Salicylursäure festzustellen ist. Ohne Einfluß bleibt dabei allerdings eine gleichzeitige Gabe von Glykokoll, denn beim Menschen wirkt die Verfügbarkeit von Glykokoll begrenzend auf die Bildung von Hippursäure, während die Disponibilität der Leber an Glykokoll auf die Bildung von Salicylursäure keinen Einfluß hat (AMSEL und LEVY 1969).

3.1.8.2. Endogene Faktoren

Außer den aufgeführten exogenen Faktoren können auch endogene Faktoren zu Funktionsstörungen im menschlichen Organismus und somit zu Veränderungen bei der Hippursäureausscheidung führen. Dazu gehören Stoffwechselerkrankungen, Parenchymschäden, Resorptionsstörungen sowie Allgemeinerkrankungen, die direkt und indirekt auf Leber und

Niere einwirken und somit auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben.

Veränderte Hippursäurewerte im Urin können bei fast allen Formen von Erkrankungen auftreten, zu denen Leber und Niere in Beziehung stehen, denn diese beiden Organe sind bekanntlich für die Mobilisation des Glykokolls, für die Paarung von Benzoessäure und Glykokoll und die Synthese der Hippursäure verantwortlich.

Daher ist es auch verständlich, daß bei einer Versuchsperson, die die "normalen" Hippursäurewerte ermitteln soll, diese Faktoren möglichst weitgehend ausgeschaltet sein müssen, da sonst völlig falsche Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Insbesondere darf ein Proband folgende Allgemeinerkrankungen nicht aufweisen, da sie direkt bzw. indirekt auf die Hippursäureausscheidung wirken, indem sie Leber und Niere in bisher unbestimmter Weise - die ursprünglichen Störelemente sind noch ungeklärt - in Mitleidenschaft ziehen:

Leber- und Nierenschäden (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ
1957 und 1966, STRUWE 1953,
JOHANNSEN und Mitarb. 1962)

Anämie (speziell: perniziöse Anämie) (STRUWE 1953)

lipophile Dystrophie (STRUWE 1953)

Hyperthyreodismus	(STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, VAN SUMERE und Mitarb. 1969)
multiple Sklerose	(VOLLGRAFF 1967)
Schizophrenie	(GEORGI 1950, STRUWE 1956)

3.1.8.3. Psychische Faktoren

Außer den eben angeführten Faktoren, die die "normalen" Hippursäurewerte bei einer Versuchsperson beeinflussen können, ist es auch möglich, daß psychische Faktoren dabei eine Rolle spielen und somit die Hippursäureausscheidung beeinflussen können.

PERSKY und Mitarb. (1950) konnten anhand von Versuchsergebnissen nachweisen, daß beträchtliche Unterschiede in der ausgeschiedenen Hippursäuremenge zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen Versuchspersonen bestehen. Grundsätzlich konnte aufgezeigt werden, daß bei furchtsamen Personen die Hippursäuremengen im Urin höhere Werte gegenüber den weniger ängstlichen erreichten (GEORGI 1950, LA DOU und Mitarb. 1962).

3.2. Zweiter Teil

Eigene Untersuchungen

3.2.1. Vorbereitungen der Versuche

3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson

Der Proband durfte also nicht leicht erregbar sein; ausserdem durfte er an keiner der unter 3.1.8.2. "Endogene Faktoren" aufgeführten Krankheiten leiden, denn dies hätte keine "normalen" Hippursäurewerte geliefert.

Der Autor (Alter 27 Jahre, Körpergewicht 70 kg, GröÙe 184 cm) erfüllte diese Bedingungen.

3.2.1.2. Versuchstechnik

Um zu gewährleisten, daß die Hippuricase ausgeschaltet wird, ist frischer Urin s o f o r t mit 20 %iger Weinsäure auf pH 2 - 3 anzusäuern und gut zu kühlen (FLASCHEN-TRÄGER 1951). Von jeder gekühlten Harnportion werden je 25 ml dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2 - 3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlichbrauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes zurückbleibt.

Nach Abkühlung dieses Gefäßes wird der am Boden zurückgebliebene Extrakt in 1 ml Alkohol gelöst. Von dieser Lösung werden 0,04 ml auf eine Kieselgel-Woelm-F-Platte aufgetragen, die uns freundlicherweise von der Firma Woelm, Eschwege, zur Verfügung gestellt wurde und wofür ihr auch an dieser Stelle gedankt sei.

Anschließend wird das aufgetragene Stoffgemisch eingetrocknet. Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch, bestehend aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig (ZIENER 1971) gestellt. Nach etwa 90-120 Minuten hat die Lösungsmittelfront eine Strecke von ca. 18-19 cm auf der Kieselgel-Platte zurückgelegt, wobei das am unteren Rand der Platte aufgetragene Stoffgemisch in seine einzelnen Bestandteile getrennt wurde, die nach der Entwicklung der Platte als voneinander getrennte Flecken mittels UV-Licht sichtbar gemacht werden können.

Das Verhältnis der Wanderungsstrecke der Substanz vom Aufgabepunkt zur Wanderungsstrecke der Lösungsmittelfront bezeichnet man als R_f-Wert. Er hängt von verschiedenen Variablen ab, wie Temperatur, Zusammensetzung der stationären Phase (Kieselgel) und der beweglichen Phase (Lösungsmittel).

Um unter UV-Licht die Hippursäure und eventuell vorhandene Benzoesäure eindeutig identifizieren zu können, wurde

vor Einstellen der Platte in das Lösungsmittel neben dem zu untersuchenden Stoffgemisch je ein Tropfen reiner, in Alkohol gelöster Hippursäure und Benzoesäure aufgetragen, die ebenfalls - wie das Stoffgemisch bzw. dessen einzelne Substanzen - auf der Kieselgel-Platte nach oben wanderten und deren Steighöhen zur Bestimmung der Steighöhe von Hippursäure und eventuell vorhandener Benzoesäure aus dem Stoffgemisch herangezogen werden können. An dieser Stelle sei schon darauf hingewiesen, daß in frischem angesäuerten Urin nie freie Benzoesäure gefunden wurde.

Sodann erfolgt, noch unter UV-Licht, das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz in 5 ml Boratpuffer (pH 9,82). Nach ca. 15 Minuten wird die Lösung bei 1.200 U/Min. 5 Minuten lang zentrifugiert.

1. Messung: Nach der Herausnahme aus der Zentrifuge wird von der überstehenden klaren Flüssigkeit 1 ml mit einer Pipette abgenommen, ohne dabei etwas von dem am Boden des Zentrifugenglases liegenden Bodensatzes mit aufzunehmen und in eine Quarzküvette gegeben. Diese Küvette wird zusammen mit einer zweiten, die mit reinem Boratpuffer (pH 9,82) als Vergleichslösung gefüllt ist, in einen UV-Spektrographen gestellt. Sodann läßt man das Gerät einen Wel-

lenbereich von 360 - 200 nm durchlaufen und kann aus dem Ausschlag des Anzeigegerätes ersehen, ob die richtige Verdünnung bereits erreicht ist. Das Kriterium dafür ist die vollständige Aufzeichnung einer charakteristischen Hippursäurekurve im erwähnten Wellenbereich (Maximum bei 225 nm, Minimum bei 212 nm).

2. Messung: Man versetzt die in der Quarz-Küvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer konzentrierter Natronlauge, schüttelt gut durch und wartet mit dem Aufzeichnen der Kurve ab, bis die leicht getrübbte Flüssigkeit (nun pH ca. 14) wieder klar geworden ist. (Die Kurve zeigt eine Schulter bei 227 nm).

3. Messung: Nach Zugabe von 5 - 6 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu der oben erwähnten Flüssigkeit erhält man einen pH-Wert von 1 - 2. Die Messung erfolgt wie unter 1. beschrieben (Maximum nun bei 227 nm, Minimum bei 210 nm).

3.2.1.3. Wiederfindungsversuche

Um eine Aussage über die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens machen zu können, war es nötig, Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure und Hippursäure durchzuführen. Damit wollten wir gleichzeitig die Genauigkeit unserer Versuchstechnik aufzeigen, indem wir vorher genau bestimmte Mengen der beiden Säuren zu jeweils 25 ml Urin (angesäuert mit 20 %iger Weinsäure und gut gekühlt) dazugaben, die wir nach Durchführung der unter 3.2.1.2. beschriebenen "Versuchstechnik" zum größtmöglichen Prozentsatz "wiederfinden" wollten.

3.2.1.3.1. Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure

Die Versuchstechnik war - wie bereits erwähnt - dieselbe wie oben beschrieben. Nachdem der Urin nach der in 3.2.1.2. "Versuchstechnik" beschriebenen Untersuchungsmethode auf eventuell vorhandene Benzoessäure geprüft worden war, wurden zu jeweils 25 ml Urin derselben Urinprobe noch 2.500 γ , 2.000 γ , 1.500 γ , 1.000 γ oder 500 γ Benzoessäure dazugegeben. Anschließend wurde dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt und es folgte die schon oben angegebenen Versuchstechnik.

Da Benzoessäure gegenüber Hippursäure auf der Kieselgel-Platte schneller nach oben wanderte, nahmen wir die Platte

jeweils bereits nach 25 - 30 Minuten aus dem Laufmittelgemisch und konnten so in einer Steighöhe von ca. 10 cm den Benzoessäurefleck unter UV-Licht erkennen, wobei wir zu seiner Identifizierung reine Benzoessäure, in Alkohol gelöst, auf der Platte hatten mitlaufen lassen. Die Auswertung im UV-Spektrographen erfolgte auf dieselbe Weise wie schon oben beschrieben.

- | | |
|------------------------------|---------------------|
| 1. Messung: (in Boratpuffer) | Maximum bei 221 nm |
| | Minimum bei 211 nm |
| 2. Messung: (NaOH) | Schulter bei 222 nm |
| 3. Messung: (Schwefelsäure) | Maximum bei 229 nm |
| | Minimum bei 210 nm |

Die folgende Tabelle 1 zeigt, welche Ergebnisse mit der eben beschriebenen Versuchstechnik erzielt wurden.

Tabelle 1: Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

zu 25 ml Urin zu- gegebene Menge Ben- zoesäure (μg)	Extink- tion d. Borat- puffer- kurve (λ_{max} $\times 100$)	Ver- dün- nungs- faktor	Benzoe- säure ($\mu\text{g/ml}$)	wieder- gefunde- ne Menge Benzoe- säure (μg)	wieder- gefunde- ne Menge Benzoe- säure (%)
2500	76	9	10,3125	2320,3	92,8
2500	60	10,5	8,2500	2165,6	86,6
2500	49	12	6,6875	2006,3	80,3
2000	91	6,25	12,1875	1904,3	95,2
2000	66,5	7,5	9,0625	1699,2	85,0
2000	66	7,5	9,0000	1687,5	84,4
1500	41,5	10	5,40625	1351,6	90,1
1500	35,5	11,25	4,40625	1249,3	83,3
1500	81	4	10,9375	1093,8	72,9
1000	38	7,5	4,8125	902,3	90,2
1000	82	3	11,0625	829,7	83,0
1000	39,5	6	5,09375	764,1	76,4
500	38	3	4,8125	360,9	72,2
500	36,5	3	4,5625	342,0	68,4
500	43	2,25	5,6875	319,9	64,0

Ergebnis: Im Mittel wurden 81,65 % der künstlich hinzu-
gefügtten Benzoesäuremenge wiedergefunden.

In zusätzlichen Versuchen konnten wir bis zu einem Grenzwert von 6,7 $\mu\text{g/ml}$ Benzoesäure spektrophotometrisch nachweisen. Niedrigere Werte ließen keine charakteristische Benzoesäure im UV-Spektrographen erkennen, jedoch waren auf der Dünnschichtplatte im UV-Licht noch bis zu 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$ zu erkennen.

3.2.1.3.2. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Auch hier hielten wir uns zum großen Teil an die erwähnte Versuchstechnik. Nachdem wir, wie unter 3.2.1.2. "Versuchstechnik" beschrieben, den Hippursäuregehalt von 25 ml einer Urinportion ermittelt hatten, nahmen wir von derselben Urinportion, die wir in der Zwischenzeit gut gekühlt hatten, nochmals 25 ml und gaben dazu 50 % der für 25 ml dieser Urinportion ermittelten Hippursäure künstlich hinzu. Dann erfolgte die weitere Aufbereitung und Auswertung nach der oben erwähnten Methode. Bei der Berechnung mußte nun - im Idealfall - ein um 50 % höherer Hippursäurewert zu finden sein als er ohne diese künstlich hinzugefügte Hippursäure ermittelt worden war.

Tabelle 2: Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

In 25 ml Urin ent- haltene Menge Hippur- säure (μg)	zu 25 ml Urin zu- gegebene Menge Hip- pursäure (μg) (= 1/2 Spalte 1)	Extink- tion d. Borat- puffer- kurve ($\frac{A_{\text{max}}}{x 100}$)	Ver- dün- nungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g/ml}$)	wieder- gefund. Gesamt- menge Hippur- säure (μg)	wieder- gefund. künstl. hinzu- gefügte Hippur- säure (μg)	Prozent- satz der gefunde- nen Hip- pursäure- menge (%)
7 050	3 500	85	22,5	17,3	9 731	2 681	76,6
2 790	1 400	97	8	19,7	3 940	1 150	82,1
2 790	1 400	97,5	7,5	19,8	3 713	923	65,9
7 340	3 700	77	27	15,7	10 598	3 258	88,0
7 340	3 700	64,5	33	13,1	10 808	3 468	93,7
7 065	3 500	60	33	12,2	10 085	3 020	86,3
7 065	3 500	64	30	13,0	9 750	2 685	76,7
6 375	3 000	99	18	20,1	9 045	2 670	89,0
6 375	3 000	90	18	18,3	8 235	1 860	62,0

Ergebnis: Im Mittel wurden 80,0 % der künstlich hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

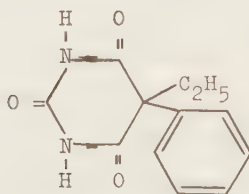
3.2.1.4. Wahl des Pharmakons

Als Medikament wurde das Antiepileptikum und Sedativum Phenobarbyl gewählt.

Summenformel: $C_{12} H_{12} N_2 O_3$

Molekulargewicht: 232,2

Strukturformel:



Acidum phenylaethyl-
barbituricum

Systematischer Name: 5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure

Beschreibung: Farblose Kristalle oder weißes kristallines Pulver; schwach bitterer Geschmack.

Löslichkeit:

Äthanol, Aceton

leicht löslich

Äther

löslich

Wasser siedend, Chloroform

wenig löslich

Wasser von 20° C

sehr schwer löslich

Verdünnte Alkalilauge

unter Salzbildung
löslich

<u>Herstellung und Vertrieb:</u>	Luminal	(Bayer, Merck)
	Phenaemal	(Woelm)
	Phenobarbyl	(Synochem)

Indikationen:

1) Als Antiepileptikum: Neben seinen hypnotischen Eigenschaften, die es als Barbiturat besitzt, hat Phenobarbyl eine ausgesprochene Hemmwirkung auf zentral ausgelöste Krämpfe, insbesondere auf solche epileptischer Genese. Es ist speziell indiziert beim großen epileptischen Anfall (grand mal) und nicht geeignet für die Behandlung von psycho-motorischen epileptischen Zuständen. Bei der erforderlichen Langzeitbehandlung sind Nebenwirkungen kaum zu vermeiden. Sie bestehen in Schläfrigkeit bis zur Somnolenz, Antriebslosigkeit und Ataxie.

Die Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal erfolgt langsam (innerhalb 1 bis 2 Stunden); die Elimination einer Einzeldosis dauert einige Tage an. Deshalb ist eine ausgesprochene Kumulation vorhanden. Etwa 30 % einer Einzeldosis werden unverändert im Harn ausgeschieden; ein Teil wird in der Leber zu Oxyphenylbarbitursäure oxidiert, der Rest zu noch nicht bekannten Produkten abgebaut.

2) Als Sedativum: Kleine Dosen setzen lediglich eine nervöse Übererregbarkeit herab. Angesichts der langsamen Elimination ist die Wirkung nachhaltig. Bei richtiger Dosierung sind Nebenwirkungen selten, da dann eine Kumulation ausbleibt.

Dosierung: Einnahme als Antiepilepticum 0,1 bis 0,3 g bis zu 3 mal täglich, als Sedativum 0,015 bis 0,03 g 2 bis 3 mal täglich.
(BÖHME und HARTKE 1968)

3.2.2. Durchführung der Versuche

3.2.2.1. Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen "Normalwerte" der Hippursäureausscheidung bei einer Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge je Einzelausscheidung

Hippursäuremenge je 100 ml Urin einer Einzelausscheidung

Hippursäuremenge je Tag.

Während der Durchführung des Leerversuches, die sich über einen Zeitraum von 11 Tagen erstreckte, legten wir uns folgende Bedingungen auf:

- 1) mehrtägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.
- 2) Ernährung durch Normalkost, wobei in einem "Speiseplan" Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen festgehalten wurden.
- 3) Sammeln jeder einzelnen Urinausscheidung unter Festhalten von Datum, Uhrzeit und Menge.
- 4) Sofortige Zugabe von 20 %iger Weinsäure mit schnellstmöglicher Aufbereitung des Urins - nur in Ausnahmefällen Kühlung bis zur Untersuchung.
- 5) Keine Medikamenteneinnahme während der Dauer der Versuche.

In Tabelle 3 sind die individuellen "Normalwerte" der Versuchsperson an 11 aufeinanderfolgenden Tagen zusammengestellt:

Tabelle 3: Leerversuch

Nr. der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure d. Urinprobe		Tagesmenge der Hip- pursäure
	$d_{\max} \times 100$		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg%	ges.-mg	mg
27 II	89,5	70	18,4	280	128,8	350,6	554,9
28 I	86	70	17,5	165	123,9	204,3	
28 II	74,5	65	15,1	330	98,2	323,9	580,5
29 I	79	62,5	16,1	255	100,6	256,6	
29 II	83	20	16,9	350	33,8	118,3	483,5
30 I	92,5	35	18,8	555	65,8	365,2	
30 II	84,5	70	17,2	465	120,4	559,9	813,3
1 I	87,5	42,5	17,8	335	75,7	253,4	
1 II	64	27,5	13,0	420	35,8	150,2	317,3
2 I	94	25	19,1	350	47,8	167,1	
2 II	88	47,5	17,9	250	85,1	212,6	691,9
3 I	81,5	82,5	16,5	350	137,0	479,3	
3 II	88	65	17,9	370	116,4	430,5	712,7
4 I	84	50	17,1	330	85,5	282,2	
4 II	90	40	18,3	550	73,2	402,6	463,9
5 I	86	10	17,5	320	17,5	61,3	
5 II	78	15	15,9	310	23,9	73,9	154,1
6 I	84	12,5	17,1	375	21,4	80,2	
6 II	87	20	17,7	395	35,4	139,8	419,5
7 I	92,5	42,5	18,8	350	79,9	279,7	
7 II	86,5	50	17,6	440	88,0	387,2	530,2
8 I	73,5	30	14,9	325	44,4	143,0	

3.2.2.2. Leerversuch unter "Diätbedingungen" ohne Ein-
nahme eines Pharmakons

In dieser Versuchsreihe, die sich über 9 Tage erstreckte, sollte der Minimalwert der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson unter "Diätbedingungen" eruiert werden.

Damit sollte aufgezeigt werden, bis zu welchem Minimalwert die Hippursäureausscheidung der Versuchsperson gesenkt werden könnte, wenn alle diejenigen Nahrungsmittel nicht aufgenommen wurden, die Chinasäure enthielten, also vor allen Dingen Obst, Gemüse, Kaffee, Tee usw..

Anhand von Tabelle 4 soll dargestellt werden, welche Werte unter Diätbedingungen erreicht werden konnten:

Tabelle 4: Leerversuch unter "Diätbedingungen" ohne Einnahme eines Pharmakons

Nr. der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure /µg/ml	Urin- menge ml	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge der Hip- pursäure
	$A_{\max}$	$\times 100$			mg%	ges.-mg	mg
8 II	81,5	60	16,5	350	99,0	346,5	633,2
9 I	92,5	50	18,8	305	94,0	286,7	
9 II	76,5	20	15,6	475	31,2	148,2	251,9
10 I	77,5	17,5	15,8	375	27,7	103,7	
Beginn der Diätwerte							
10 II	90	18	18,3	315	32,9	103,8	181,6
11 I	44,5	18	9,0	480	16,2	77,8	
11 II	83,5	18	17,0	355	30,6	108,6	177,5
12 I	75,5	18	15,3	250	27,5	68,9	
12 II	85	18	17,3	350	31,1	109,0	177,5
13 I	75	9	15,2	500	13,7	68,5	
13 II	90	15	18,3	420	27,5	115,3	177,8
14 I	83,5	15	17,0	245	25,5	62,5	
14 II	99,5	15	20,2	305	30,3	93,9	175,1
15 I	92,5	9	18,8	480	16,9	81,2	
15 II	99,5	15	20,2	335	30,3	103,0	175,2
16 I	92,5	12	18,8	320	22,6	72,2	
16 II	99,5	15	20,2	305	30,3	92,4	174,0
17 I	93	18	18,9	240	34,0	81,6	

3.2.2.3. Phenobarbital-Versuch

Die sich daran anschließende Versuchsreihe über 7 Tage sollte sich damit befassen, ob und in welchem Maße das Antiepileptikum und Sedativum Phenobarbital auf die Hippursäureausscheidung des Probanden Einfluß hat. Dabei wurde das Pharmakon erst gegeben, als der "Minimalwert" der Tagesgesamtausscheidung an Hippursäure über einen Zeitraum von 7 Tagen nahezu konstant blieb.

Die Einnahme des Pharmakons erfolgte in diesem Fall in Form von 2 Tabletten Phenobarbyl = 0,6 g, morgens 08,10 Uhr.

Nach der Einnahme des Pharmakons trat eine leichte Somnolenz auf, die aber - selbstverständlich unter Überwachung - in Kauf genommen wurde, um die Möglichkeit einer Verfälschung der Ergebnisse durch einen etwa bestehenden Wach-Schlaf-Rhythmus auszuschließen.

In den anschließenden 7 Tagen wurde der ausgeschiedene Urin dahingehend untersucht, ob sich die Hippursäure-tagesgesamtausscheidung vergrößerte, gleich blieb oder verringerte.

Tabelle 5 zeigt die Werte nach Einnahme des Pharmakons:

Tabelle 5: Phenobarbital-Versuch

Nr. der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge der Hip- pursäure
	$A_{\max} \times 100$		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg%	ges.-mg	mg
am 17.11. um 08,10 Uhr: Einnahme des Pharmakons							
17 II	91	15	18,5	400	27,8	111,0	181,1
18 I	88,5	12	18,0	325	21,6	70,1	
18 II	95,5	15	19,4	320	29,1	93,1	181,2
19 I	94,5	18	19,2	255	34,6	88,1	
19 II	81	15	16,5	280	24,8	69,3	183,1
20 I	84,5	21	17,2	315	36,1	113,8	
20 II	87	21	17,9	255	37,6	95,9	176,5
21 I	94,5	15	19,2	280	28,8	80,6	
21 II	92	15	18,7	390	28,1	109,4	176,5
22 I	62	15	12,6	355	18,9	67,1	
22 II	93,5	15	19,0	335	28,5	95,5	178,1
23 I	84,5	15	17,2	320	25,8	82,6	
23 II	91	18	18,5	350	33,3	116,6	179,2
24 I	59,5	15	12,1	365	17,2	62,6	

Nach der Untersuchung der letzten Urinprobe Beendigung
der "Diät".

3.2.2.4. Übergang zu Normalkost

Nach Beendigung der "Diät" wurde wieder zu Normalkost übergegangen, um die "Normalwerte" erneut zu erreichen.

Dies wird in Tabelle 6 aufgezeigt:

Tabelle 6: Übergang zu Normalkost

Nr. der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve $d_{\max} \times 100$	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure $\mu\text{g/ml}$	Urin- probe ml	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge der Hip- pursäure mg
					mg%	ges.-mg	
24 II	86,5	16,5	17,6	360	29,0	104,5	188,9
25 I	78	18	15,9	295	28,3	84,4	
25 II	92,5	15	18,8	455	28,2	128,3	192,1
26 I	60,5	9	12,3	575	11,1	63,8	
26 II	84	30	17,1	450	51,3	230,9	367,9
27 I	93	25	18,9	290	47,3	137,0	
27 II	78,5	21	16,0	275	47,6	130,7	266,5
28 I	89	18	18,1	420	32,6	136,8	
28 II	71	25	14,4	435	36,6	156,6	319,7
29 I	74,5	30	15,1	360	45,3	163,1	
29 II	85,5	45	17,4	475	78,3	371,7	664,1
30 I	83,5	40	17,0	430	68,0	292,4	
30 II	59,5	70	12,1	320	84,7	271,0	443,6
31 I	87	50	17,7	195	88,5	172,6	
31 II	99	21	20,1	370	42,2	156,2	266,8
1 I	93	18	18,9	325	43,0	110,6	

3.3. Dritter Teil:

Graphische Darstellung der Ergebnisse

In den folgenden 9 Abbildungen sind alle gemessenen und errechneten Ergebnisse aus den vorangegangenen Tabellen zusammengestellt.

Abb. 1 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

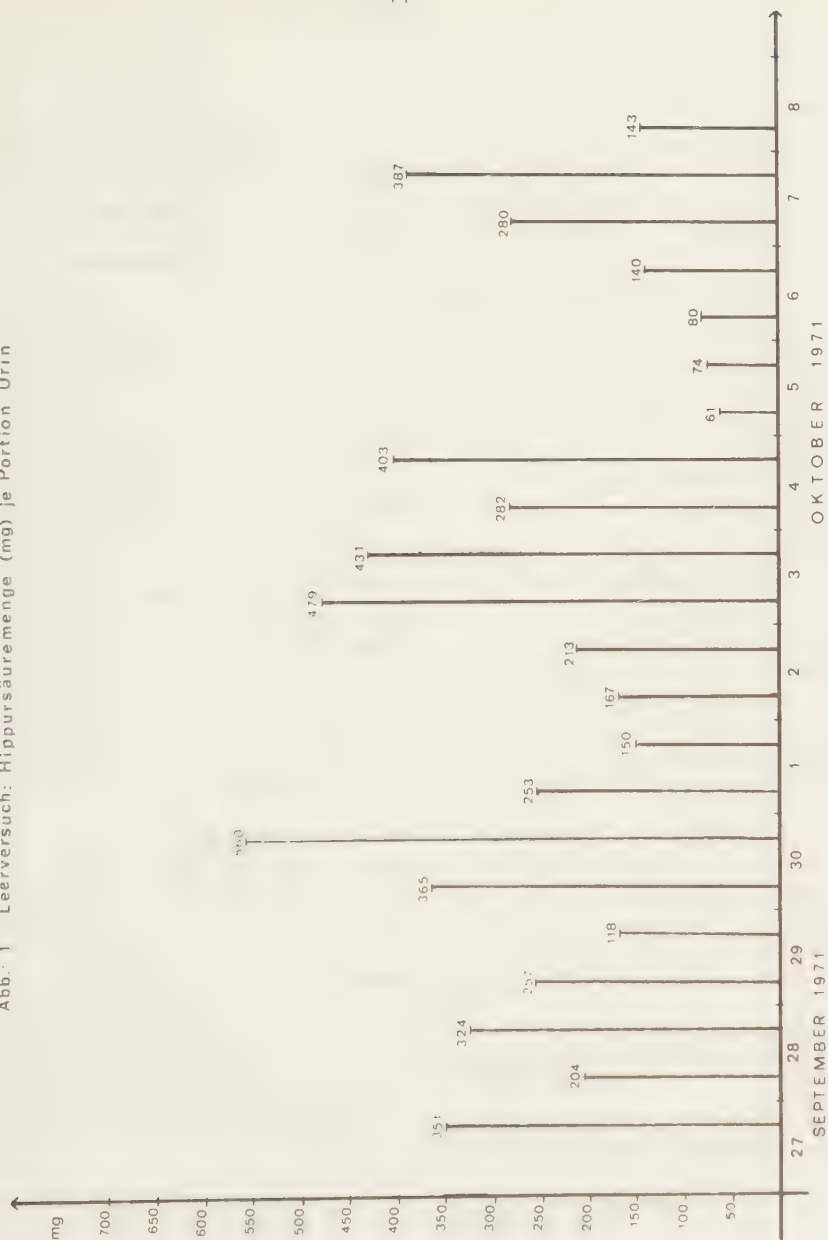








Abb.: 4 Leerversuch unter Diätbedingungen ohne Pharmakon
Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

Abb 5 Leerversuch unter Diätbedingungen ohne Pharmakon
Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin



Abb.: 6 Leerversuch unter Diätbedingungen ohne Pharmakon
Hippursäuremenge (mg) / die



Abb. 7 Phenobarbital-Versuch und Übergang zu Normalkost
Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

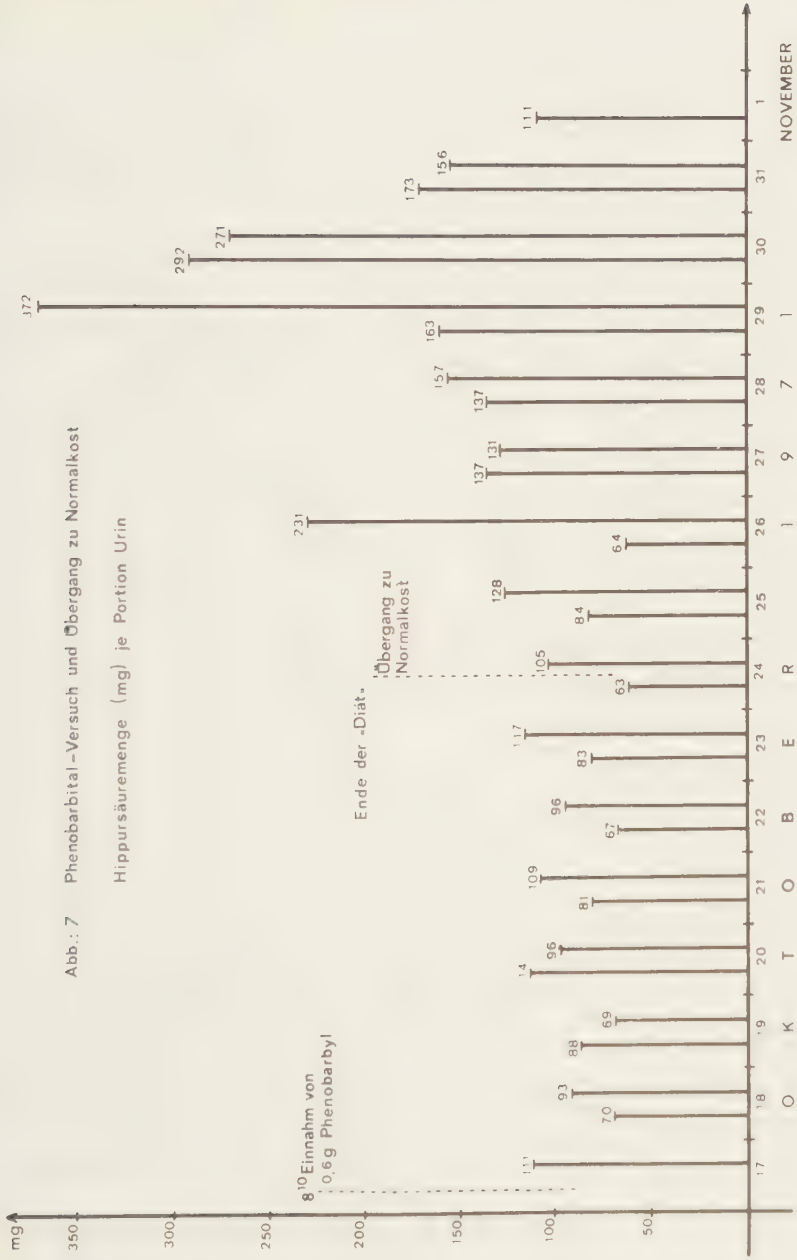
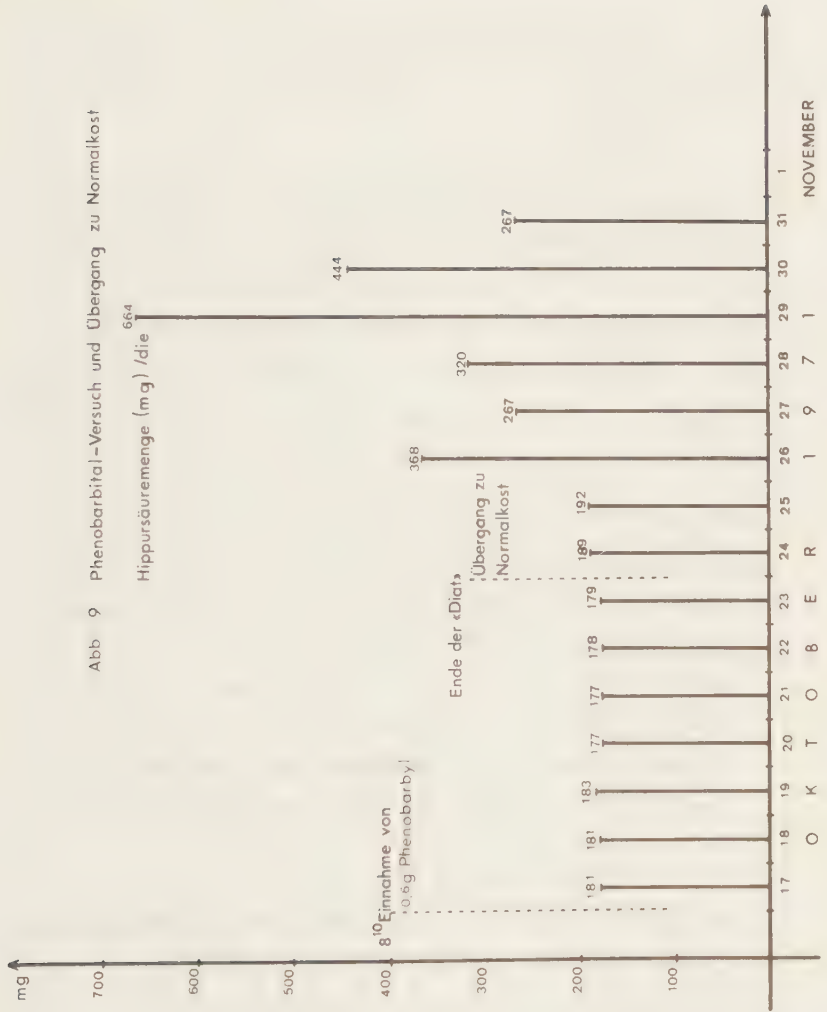


Abb.: 8 Phenobarbital-Versuch und Übergang zu Normalkost

Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin





4. Diskussion

4.1. Leerversuch:

Der Hippursäure wird in den letzten Jahren vermehrt Interesse entgegengebracht, was sich anhand der Veröffentlichungen, die sich mit der Hippursäure im menschlichen und tierischen Organismus durch experimentelle Versuche beschäftigen, leicht beweisen läßt. Dabei stehen die Untersuchungen hinsichtlich der Faktoren, die auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben, immer mehr im Vordergrund.

Obwohl gerade in diesen Veröffentlichungen viele Widersprüche auftraten, kann man doch in allen Arbeiten feststellen, daß sie die Hippursäure nach ihren zwei Entstehungswegen einteilen:

1. die unter physiologischen Bedingungen gebildete Hippursäure, d.h. die Hippursäure, die unter normalen Bedingungen, also bei "Normalkost", entsteht;
2. die Hippursäure, die nach künstlicher Zufuhr von Benzoessäure entsteht und somit als klinischer Beweis für die Leistungsfähigkeit von Leber und Niere gelten kann.

Den Kliniker versetzt eine kontrollierbare Hippursäureausscheidung in die Lage, aufgrund einer reduzierten Aus-

scheidung eine Aussage über evtl. auftretende Leber- und Nierenschäden machen zu können, bevor sie durch klinische Symptome auftreten.

In letzter Zeit wurden zwar immer neue endogene und exogene Faktoren gefunden, die auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben können, doch konnte man sich bisher nicht auf einen "Normalwert" einigen, denn die Angaben schwanken zwischen 0,1 - 2,5 g ausgeschiedener Hippursäure pro Tag.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte der "Normalwert" der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen und anschließend der "Minimalwert" unter "Diätbedingungen" eruiert werden. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: Die höchste Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, betrug unter normalen Ernährungsbedingungen 559,9 mg, die niedrigste 61,3 mg. Das bedeutet also, daß zwischen niedrigstem und höchstem Wert eine Steigerung um das 9-fache festzustellen war.

Aus der Tatsache, daß eine ganze Reihe, nämlich 16, anderer Werte im Bereich von 61 - 80 mg ausgeschiedener Hippursäure je Portion Urin liegen, läßt sich schließen, daß hier wohl die untere Grenze der Hippursäureausscheidung je Portion Urin des Probanden lag.

Die Schwankungsbreite von 61,3 - 559,9 mg Hippursäure je Portion Urin darf man als physiologisch betrachten, ebenso die Breite der Tagesgesamtausscheidung von 153,1 - 803,3 mg. Der Durchschnittswert der ausgeschiedenen Hippursäure betrug unter normalen Ernährungsbedingungen 519,2 mg/die.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus in der Hippursäureausscheidung ist nicht feststellbar gewesen, allerdings konnte - wie aus den Tabellen ersichtlich - ein gewisser Wach-Schlaf-Rhythmus aufgezeigt werden, denn die Hippursäuremenge, die im "Morgenurin" gefunden wurde, war größer als die im "Abendurin".

4.2. Leerversuch unter "Diätbedingungen" ohne Einnahme eines Pharmakons

In dieser Versuchsreihe sollte lediglich festgestellt werden, welche Hippursäuremenge beim Probanden der "Minimalwert" war, um für die daran anschließende Versuchsreihe mit der Einnahme eines Pharmakons Richtwerte zu besitzen. Diesen "Minimalwert" in der Tagesgesamtausscheidung an ausgeschiedener Hippursäure konnte die Versuchsperson durch die Einhaltung eines exakt geführten Speiseplanes erreichen, wobei die Tagesgesamtmenge Hippursäure unter

"Diätbedingungen" ab vierten Tag nach Beginn der "Diät" einen fast konstanten Wert erreichte.

Auch hier konnte - wie schon im Leerversuch - eine gewisse Regelmäßigkeit im Wach-Schlaf-Rhythmus beobachtet werden.

4.3. Phenobarbital-Versuch

Nachdem die Tagesgesamtausscheidung an Hippursäure den "Minimalwert" erreicht hatte, nahm der Proband 2 Tabletten Phenobarbyl (Wz. angem.) ein.

In den darauffolgenden medikamentenfreien Tagen unter "Diätbedingungen" konnte nur eine ganz geringe Schwankung der Hippursäure-Tagesgesamtausscheidung ermittelt werden, was bei einer durchschnittlichen Tagesgesamtmenge von 179,4 mg einer Erhöhung bzw. Erniedrigung von höchstens 2,1 % entspricht. Diese Abweichung darf als physiologische Schwankungsbreite angesehen werden.

Während unter normalen Ernährungsbedingungen eine 9-fache Steigerung zwischen niedrigster und höchster Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, gemessen werden konnte, war unter "Diätbedingungen" nach der Einnahme des Pharmakons nur eine knapp 2-fache Steigerung festzustellen: Der höchste Wert betrug 116,6 mg, der niedrigste 62,6 mg.

5. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde aus den Dissertationen von KADELBURG (1971) und PIECHOTKA (1972) zitiert. Daraus ergab sich auch die Problemstellung dieser Arbeit: Bestimmung der "Normalwerte" der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen mit anschließender Bestimmung des "Minimalwertes" unter "Diätbedingungen" und Einnahme eines Pharmakons.

Im folgenden sind die gefundenen Werte den Literaturangaben gegenübergestellt:

Unter normalen Ernährungsbedingungen:

Tagesmittelwert:	0,52-0,7 g	(LANG und LEHNARTZ 1953)
	0,392 g	(VAN SUMERE u. Mit- arb. 1969)

Eigene Versuche:

Maximalausscheidung/die:	0,803 g
Minimalausscheidung/die:	0,153 g

Unter eingeschränkten Ernährungsbedingungen:

Tagesmittelwert:	0,178 g
Maximalausscheidung/die:	0,183 g
Minimalausscheidung/die:	0,174 g

Schon im literarischen Teil dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß ein "Tag-Nacht-Rhythmus" von verschiedenen Autoren erwähnt wurde. Ein solcher Rhythmus konnte aber in unseren Versuchsreihen nicht festgestellt werden, im Gegensatz zu einem Wach-Schlaf-Rhythmus: Die Hippursäureausscheidung war - vollkommen unabhängig von der Zeit - vor dem Schlafengehen geringer als nach dem Aufstehen; d.h. im Abendurin fand sich weniger Hippursäure als im Morgenurin.

Auch die Einnahme eines Pharmakons brachte keine Änderung dieser Tatsache.

Einfluß von Phenobarbital auf die Hippursäureausscheidung

Obwohl eine Dosis dieses Medikaments, die weit über die angegebenen normalen Tagesdosen hinausging (DAB 7), eingenommen wurde, konnte keine Erhöhung oder Verminderung der Hippursäureausscheidung gegenüber medikamentenfreien Hippursäureausscheidungen unter eingeschränkten Ernährungsbedingungen ("Diät") nachgewiesen werden.

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse ergab folgende Parameter:

Vor der Einnahme des Pharmakons wurde 7 Tage lang die Hippursäureausscheidung gemessen, der Mittelwert dieser Mengen beträgt 176,96 mg, die Standardabweichung 2,52 mg. Nach der Einnahme des Pharmakons wurden 7 Tage lang Messungen durchgeführt, deren Mittelwert 179,39 mg beträgt, die Standardabweichung 2,53 mg.

Mit Hilfe der t-Prüfung wurden die beiden Mittelwerte verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Mittelwerten ist mit 99 %iger Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Die Differenz von 2,43 mg ist zufälliger Natur.

Abschließend sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, daß, entgegen den Aussagen von SCHMIDT (1956) und WALZ (1954), in den insgesamt 35 Tagen, in denen der Versuchsteil dieser Arbeit ablief, in frischem, angesäuertem Urin keine freie Benzoesäure gefunden wurde.

6. Literaturverzeichnis
=====

1. ABDERHALDEN, E.:
Biochemisches Handbuch. IV. Bd.
Verlag Julius Springer, Berlin 1911
2. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS:
Species differences in the aromatization of quinic
acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
3. ALMQUIST, H.J.:
Principles of amino acid balance.
Arch. Biochem. 46, 250 (1953)
4. AMSEL, L.P., G. LEVY:
Drug biotransformation interactions in man: A pharmaco-
kinetic study of the simultaneous conjugation of ben-
zoic and salicylic acids with glycine.
J. Pharm. Sci. 58, 321 (1969)
5. ANONYMUS:
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage, Pharma, Basel 1968
6. BAYER, H.:
Lehrbuch der organischen Chemie.
Hirzel-Verlag, Leipzig 1968
7. BEER, C.T., F. DICKENS, J. PEARSON:
The aromatization of hydrogenated derivatives of benzoic
acid in animal tissues.
Biochem. J. 48, 222 (1951)

8. EERNIARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper.
Helv. Chim. Acta II, 1438 (1955)
9. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS:
Cranberry juice and the antibacterial action of
hippuric acid.
J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)
10. BÖHME, H., K. HARTKE:
Deutsches Arzneibuch.
7. Auflage, Govi GmbH, Frankfurt 1968
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1968
11. BÖMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS:
Handbuch der Lebensmittelchemie.
I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"
Springer, Berlin 1933
12. BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH;
R.T. WILLIAMS:
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47 (1970)
13. BUDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter und Co.-Verlag, Berlin 1970
14. BUNGE, G. von, Q. SCHMIEDEBERG:
Über die Bildung der Hippursäure.
Arch.f.exp.Pathol.u.Pharmakol, 6, 233 (1877)

15. CAMDEN, M.N., A.V. FOWLER, M.S. DUNN:
Determination of apparent hippuric acid and
free glycine in urine by microbiological assay.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 104 (1959)
16. CHANTRENNE, H.:
The requirement for coenzyme A in the
enzymatic synthesis of hippuric acid.
J. Biol. Chem. 189, 227 (1951)
17. COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS:
Role of intestinal bacteria in aromatization
of quinic acid in man and guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)
18. DEISEL, K.:
Untersuchung zur Frage der Ausscheidung
von Bromdiäthylacetylcarbamid im Harn.
Dissertation Erlangen 1955
19. DERACHE, R., J. GOURDON:
Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)
20. DESPOPOULOS, A.:
Congruence of excretory function in liver
and kidney: hippurates.
Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)
21. DOERFFEL, E.:
Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen.
Springer, Berlin 1965

22. FISCHER, E., P. BERGELL:
Über die D rivate einiger Dipeptide und ihr
Verhalten gegen Pankreasfermente.
Ber. deutsch.chem.Ges. 36, II, 2592 (1903)
23. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Ein Lehr- und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker."
Bd. I "Die Stoffe"
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1951
24. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954 a
25. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954 b
26. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
27. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
28. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d α .
29. GARFINKEL, D., A. LAJTHA:
A metabolic inhomogenity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2429 (1963)

30. GEORGI, F.:
Konstitutionspathologische Probleme bei
endogenen Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)
31. GULEWITSCH, W.:
Über das Verhalten des Trypsins gegen
einfachere chemische Verbindungen.
Zschr. f. Physiol. Chem. 27, 540 (1899)
32. HALLMANN, L.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
10. Aufl.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
33. IKEDA, M., H. OHTSUJI:
Hippuric acid, phenol and trichloroacetic levels
in urine of Japanese subjects with no known
exposure to organic solvents.
Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)
34. JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,
A. NEGRETE:
A re-examination of the hippuric acid-anxiety
relationship.
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
35. KADELBURG, I.:
Die Hippursäureausscheidung im Urin.
Dissertation Erlangen 1971

36. LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY,
I.F. EDMINSTER, R.L. CHRISTENSEN:
Correlates of manifest anxiety.
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)
37. LANG, K.:
Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1962)
38. LANG, K., E. LEHNARTZ:
Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiolo-
gischen und pathologisch-chemischen Analyse.
V. "Untersuchungen der Organe, Körperflüssigkei-
ten und Ausscheidungen".
10. Aufl.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
39. LOWE, G., A. WILLIAMS:
Papain catalysed hydrolysis of some hippuric
esters.
Biochem. J. 96, 199 (1965)
40. MØELLER, K.O.:
Pharmakologie.
4. Aufl.
B. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961
41. PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN:
Urinary hippuric acid excretion as an index
of toluene exposure.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

42. PERSKY, H., R.R. GRINKER, I.A. MIRSKY:
The excretion of hippuric acid in subjects
with free anxiety.
J. Clin. Invest. 29, 110 (1950)

43. PIECHOTKA,
Dissertation in Vorbereitung Erlangen

44. RAUEN, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch.
Springer, Münster 1956

45. RAUEN, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch. II. Teil.
Springer, Münster 1964

46. RÖMPP, H.:
Chemie Lexikon.
6. Aufl.
Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

47. SCHACHER, D.:
The chemical estimation of acyl glucuronides
and its application to studies on the metabolism
of benzoate and salicylate in man.
J. Clin. Invest. 36, 297 (1957)

48. SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE:
Absorption of drugs from the rat small intestine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 123, 81 (1958)

49. SCHMIDT, G.:
Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -
Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)
50. SEO, Y.:
Über die Hippursäurespaltung durch Bakterien
und ihre Bedeutung für den Nachweis von Ben-
zoesäure und Glykokoll im Harn.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 58, 440 (1908)
51. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER:
Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure, Gluta-
min, Asparagin und aromatische Carbonsäuren.
Clin. Chim. Acta 9, 285 (1964)
52. STRUWE, F.E.:
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinier-
ten Hippursäureprobe und mit Serumlabilitäts-
reaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)
53. TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE:
Quantitative thin-layer chromatographic
determination of hippuric acid in rat urine.
Clin. Chim. Acta 25, 79 (1969)
54. VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE,
J. BEKAERT:
Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

55. VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN:
Hemmung renal tubulärer Substanztransporte
durch Diuretika.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path.
255, 245 (1966)
56. VOLLGRAFF, G.:
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität ver-
schiedener Formen der multiplen Sklerose im
kombinierten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)
57. WALZ, K.E.:
Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des
Nachweises von Adalin im Harn.
Dissertation Erlangen 1954
58. WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD:
Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on
excretion of hippuric acid and formimino-
glutamic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1966)
59. WEISS, G.:
Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.
J.F. Lehmann, München 1970
60. WILLIAMS, R.T.:
Detoxication mechanism.
2. Aufl.
Chapmann & Hall Ltd., London 1959
61. ZIENER, H.:
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.
Dissertation Erlangen 1972

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die freundliche Unterstützung durch Überlassung eines Arbeitsplatzes, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas bedanken. Ihre zahlreichen guten Ratschläge, ihre große Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Entgegenkommen waren mir eine große Hilfe und verpflichten mich zu größtem Dank.

Lebenslauf

Am 2. November 1943 wurde ich als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Willy Waurig und seiner am 28.2.1971 verstorbenen Ehefrau Betty, geb. Thyroff, in Bautzen/Sachsen geboren.

Zwischen 1950 und 1954 besuchte ich in Bautzen die Grundschule. Nach unserer Übersiedlung von Bautzen nach Nürnberg im Juni 1954 und einem einjährigen Volksschulbesuch in Nürnberg trat ich im September 1955 in das Humanistische Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg ein, das ich im Juli 1965 mit dem Abitur verließ.

Zwischen Oktober 1965 und September 1967 leistete ich bei der Bundeswehr meinen Wehrdienst ab.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen auf, absolvierte 1970 das Physikum und im Juli 1973 das Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990